



Tratamento Hormonal do Cancro da Próstata Metastizado

Terapêutica atual e agentes em estudo

Rita Amorim Nogueira

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM **MEDICINA**

2016

Tratamento Hormonal do Cancro da Próstata Metastizado

Terapêutica atual e agentes em estudo

Artigo de Revisão Bibliográfica

Rita Amorim Nogueira*, Ana Ferreira Castro^δ

Instituição: Instituto Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

*Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina do Instituto Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

^δOrientadora Convidada de Oncologia do Instituto Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto. Afiliação: Centro Hospitalar do Porto.

Correspondência para:

Rita Amorim Nogueira

Morada: Rua de Jorge Viterbo Ferreira n.º 228, 4050-313 Porto – Portugal

E-mail: mim10147@icbas.up.pt

Contagem de palavras:

Resumo em português: 234 palavras

Resumo em inglês: 208 palavras

Texto principal: 5183 palavras

RESUMO

O carcinoma da próstata é reconhecidamente uma das doenças oncológicas mais comuns na população masculina. É a neoplasia maligna mais frequentemente diagnosticada no homem, sendo a segunda causa de morte oncológica depois do carcinoma pulmonar

Apesar de muito frequente, esta é uma doença localizada e indolente. Existem várias opções terapêuticas, sendo a neoplasia em estadio inicial tratada frequente e eficazmente por radioterapia ou cirurgia locais. No entanto, alguns doentes desenvolvem progressão bioquímica, com evolução para uma fase de cancro da próstata avançado. O tratamento passará, nesta fase, por terapia de privação androgénica por castração cirúrgica ou química. Apesar de inicialmente eficaz, a resposta à terapia de privação androgénica é apenas temporária. Após o período de resposta ao tratamento, surge a fase de carcinoma da próstata resistente à castração. Atualmente, há uma constante evolução no conhecimento dos mecanismos envolvidos na resistência androgénica pelo que surgem novas opções de tratamento.

Esta dissertação pretende ser uma revisão bibliográfica sobre o tratamento hormonal do cancro da próstata metastizado, fazendo uma breve introdução a este cancro tão prevalente e abordando as principais opções de tratamento atualmente disponíveis dando especial relevo à temática do cancro da próstata resistente à castração hormonal e aos novos agentes e alvos moleculares com potencial para alterar a sobrevida geral e a qualidade de vida destes doentes.

Palavras-chave: carcinoma da próstata; terapia de privação androgénica; carcinoma da próstata resistente à castração; novos agentes; alvos moleculares.

ABSTRACT

The prostate cancer is one of the most common oncological diseases in the male population. It is the second most diagnosed malignancy in men, after lung cancer.

Although very frequent, this is a localized and indolent disease. There are several therapeutic options: prostate cancer in early stage is often treated effectively by local radiotherapy or surgery. However, some patients develop biochemical progression, evolving to a stage of advanced prostate cancer. At this stage, the treatment will be based on androgen deprivation therapy by surgical or chemical castration. Although initially effective, the response to the androgen deprivation therapy is only temporary. After the initial response time to treatment, castration resistant prostate cancer arises. Currently, there is a constant evolution in the understanding of the mechanisms involved in androgen resistance so there are new treatment options.

The purpose of this article is to review the hormonal treatment of metastatic prostate cancer, with a brief introduction to this cancer, and to address the main currently available treatment options with special emphasis on castration resistant prostate cancer, new agents and molecular targets which are resources with the potential to alter overall survival and quality of life of these patients.

Keywords: prostate carcinoma; androgen deprivation therapy; castration resistant prostate cancer; new agents; molecular targets.

LISTA DE ABREVIATURAS

5 α -DHT: 5 α -di-hidrotestosterona

ACS: American Cancer Society

CPRC: Cancro da próstata resistente à castração

DHT: Dihidrotestosterona

EUA: Estados Unidos da América

FDA: Food and Drug Administration

GnRH: Hormona de libertação de gonadotrofina (Gonadotropin-releasing hormone)

LH: Hormona luteinizante (Luteinizing hormone)

LHRH: Hormona de libertação de hormona luteinizante (Luteinizing hormone–releasing hormone)

PSA: Antígeno específico da próstata (Prostate-specific antigen)

RA: Receptores androgénicos

RA-Vs: isoformas de RA

SGM: Sobrevida geral média

SHBG: Globulina de ligação às hormonas sexuais (Sex hormone-binding globulin)

TPA: Terapia de privação androgénica

TRP: Taxa de redução do PSA

VEGF: Fator de crescimento de epitélio vascular (Vascular endothelial growth factor)

VPP: Valor preditivo positivo

AGRADECIMENTOS

À minha mãe e à minha irmã, pelo apoio incondicional, por todos os momentos, pelo carinho e por todos os valores que me transmitiram, fizeram de mim a pessoa que sou hoje.

Ao meu namorado, Daniel, pelo amor, atenção e pela força transmitida.

Aos meus amigos e à minha família, pelos bons momentos e incentivo, essenciais ao longo da minha vida e percurso académico.

À minha orientadora, Doutora Ana Ferreira Castro, por ter aceite a orientação científica deste trabalho bem como pela disponibilidade, apoio e partilha de conhecimentos.

ÍNDICE GERAL

Introdução.....	1
Metodologia.....	2
Discussão.....	3
1. Cancro da Próstata.....	3
1.1. Epidemiologia	3
1.2. Rastreio e diagnóstico.....	4
1.3. Classificação Molecular.....	5
1.3.1. Fase hormonossensível	5
1.3.2. Fase tumor dependente de microambiente (transição endócrina-parácrina).....	6
1.3.3. Tumor com autonomia celular	7
1.4. Abordagem ao doente.....	8
2. Tratamento Hormonal do Cancro da Próstata Metastizado	10
2.1. Considerações Gerais	10
2.2. Tipos de tratamento hormonal	11
2.3. Terapias para cancro da próstata resistente à castração hormonal	14
2.3.1. Hormonoterapia	16
2.3.2. Quimioterapia	17
2.3.3. Imunoterapia.....	18
2.3.4. Terapia de ação óssea.....	18
Conclusões.....	19
Referências bibliográficas	20

INTRODUÇÃO

O cancro da próstata é uma das doenças oncológicas mais comuns na população masculina. Em 2013, nos Estados Unidos da América (EUA), foram diagnosticados aproximadamente 238,590 casos de cancro da próstata e ocorreram 29,720 mortes associadas a esta patologia (ACS, 2013), sendo a segunda causa de morte por cancro em homens norte-americanos.

O rastreio com PSA está associado a uma redução significativa da mortalidade por cancro da próstata (Schroder et al. 2012). No entanto, o benefício do rastreio continua a ser controverso, dada a sua limitada especificidade para identificar cancro da próstata clinicamente significativo.

Após o rastreio e diagnóstico de cancro da próstata, existem diversas modalidades terapêuticas, dependendo do estadio da doença. O estadio avançado inclui casos de cancro da próstata avançado localmente e cancro metastizado. O cancro metastizado apresenta metástases ósseas, linfáticas e/ou viscerais e pode ser sensível a terapia de privação androgénica (TPA), apresentando melhoria com supressão tumoral, ou resistente à castração, com crescimento tumoral apesar da TPA.

Os estudos de referência de Huggins and Hodges permitiram demonstrar os efeitos benéficos da castração cirúrgica e da administração de estrogénio nos doentes com cancro da próstata metastizado (Huggins C, Hodges CV., 1941). Apesar da maioria dos doentes com cancro metastizado inicialmente responderem à TPA, a maioria irá progredir para cancro da próstata resistente à castração (CPRC) e, nesta situação, as opções de tratamento são mais limitadas.

Nos cancros resistentes à castração, há crescimento celular mesmo com níveis de testosterona baixos (níveis de castração) o que motiva intensa investigação nesta área, com desenvolvimento de novos agentes. O cancro poderá também ser refratário à terapêutica hormonal, ou seja, não apresenta resposta a qualquer tipo de terapia hormonal, incluindo as novas opções de tratamento.

A presente dissertação pretende ser uma revisão bibliográfica sobre o tratamento hormonal do cancro da próstata metastizado, apresentando uma base teórica relativa ao cancro da próstata e explorando as opções de tratamento disponíveis para a doença metastizada, dando ênfase ao cancro da próstata resistente à castração hormonal e aos novos agentes e alvos moleculares.

METODOLOGIA

A dissertação tem como base uma pesquisa bibliográfica manual feita em Março de 2016 recorrendo a guidelines internacionais (UpToDate, ACS – American Cancer Society e ESMO – European Society for Medical Oncology) da qual resultaram cinco (5) guidelines.

Após a avaliação inicial dos documentos que constituem a base teórica desta revisão bibliográfica, foi efetuada uma pesquisa em base de dados eletrónica (PubMed) por artigos em língua inglesa, publicados nos últimos cinco anos, sobre CPRC e sobre agentes terapêuticos disponíveis no tratamento do CPRC. Os termos utilizados na pesquisa incluíram os termos: *metastatic castration resistant prostate cancer & hormonal therapy & novel agents*. Foram filtrados os resultados obtidos para apenas visar a espécie humana e foram selecionadas, pela sua pertinência, publicações referenciadas em artigos de revisão. Foram excluídos artigos após a leitura do título e abstract. De um total de 58 publicações identificadas, pela sua adequação ao objetivo proposto e pela sua disponibilidade em texto inglês foram selecionadas 10. Além da pesquisa manual e de base de dados, tive orientação para estudar 6 artigos de relevo que complementaríamos o estudo do tema.

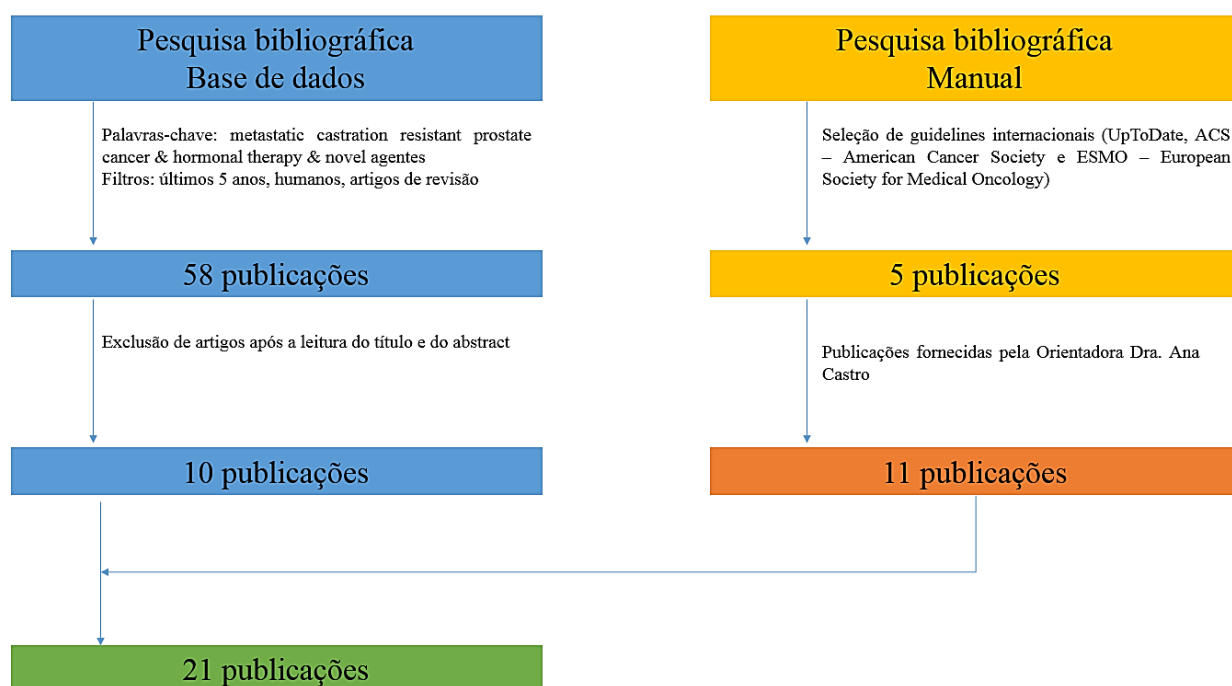


Figura 1 – Fluxograma referente à metodologia utilizada na seleção das publicações.

DISCUSSÃO

1. Cancro da Próstata

1.1. Epidemiologia

Nos EUA, estima-se que, em 2016, ocorram 180,890 casos de cancro da próstata e 26,120 mortes associadas à doença (ACS, 2016). Relativamente ao panorama nacional, de acordo com dados do Instituto Nacional de Estatística, em 2010, entre os tumores malignos, o da laringe, da traqueia, dos brônquios e dos pulmões ocupa o primeiro lugar como causa de morte, nos homens (21,9%) seguido do tumor da próstata (12,0%) (INE, 2013).

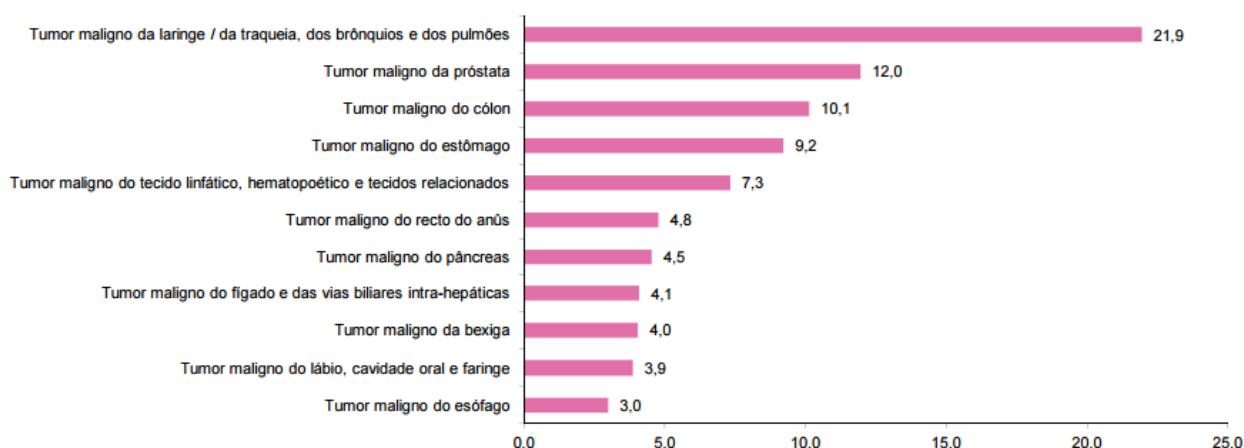


Figura 2 – Tumores malignos no sexo masculino (%), Portugal, 2010. Fonte: INE, I.P. Estatísticas da Saúde 2010.

Nos EUA, aproximadamente 90% dos casos de cancro da próstata são detetados por rastreio (Hoffman RM et al, 2005). O início da pesquisa de PSA marcou um aumento de incidência da doença, sendo que o risco de diagnóstico de cancro de próstata ao longo da vida de um homem passou de 9% em 1985 (Seidman H et al., 1985) para 16% em 2007 (Altekruse SF et al., 2010).

A maioria dos homens com diagnóstico de cancro da próstata morre por outra causa. Uma meta-análise baseada em 19 estudos de autópsias confirmou uma elevada prevalência de cancro da próstata assintomático havendo um aumento de casos com a idade do indivíduo sendo que, em homens caucasianos com idade superior a 80 anos, cerca de metade apresentava cancro da próstata (Jahn et al., 2014).

1.2. Rastreio e diagnóstico

A avaliação de um possível diagnóstico de cancro da próstata baseia-se na sintomatologia referida pelo doente, num exame de toque retal anormal e em alterações do PSA sérico. A história urológica deve-se basear em sintomas de obstrução urinária, continência, potência do fluxo ou alterações no padrão de ejaculação. Ao exame físico, nomeadamente à palpação, os carcinomas são caracterizados pela consistência dura, textura nodular e formato irregular.

O antígeno específico da próstata (PSA, peptidase caliceína-3) é uma protéase responsável pela liquefação do coágulo seminal, produzida tanto pelas células epiteliais malignas como por células não-malignas pelo que é uma molécula específica da próstata mas não específica do cancro da próstata. Os seus níveis poderão estar elevados na prostatite e na hiperplasia benigna da próstata.

O rastreio com PSA está associado a uma redução significativa da mortalidade por cancro da próstata (Schroder et al. 2012). No entanto, o benefício do rastreio continua a ser controverso, dada a sua limitada especificidade para identificar cancro da próstata clinicamente significativo. De acordo com um estudo europeu, são necessários 781 rastreios e 27 doentes tratados para que uma morte por cancro da próstata seja evitada (Schröder et al, 2014). Um estudo coorte revelou a importância de um valor base de PSA para a deteção de cancro da próstata sendo que o resultado de uma pesquisa de PSA aos 50 anos ou anterior a essa idade está relacionado com o risco de mortalidade por cancro da próstata nos 25 anos seguintes (Lilja et al., 2011).

O valor de PSA é um parâmetro contínuo: quanto maior, maior a probabilidade de cancro da próstata. O cut-off normalmente considerado é 4 ng/ml (Heidenreich et al., 2013). Como referido anteriormente, uma medição do PSA precoce, permitirá um melhor seguimento.

O diagnóstico definitivo de cancro da próstata só é possível com a confirmação histopatológica por amostras (tipicamente 12) de biópsia prostática. De todos os cancros identificados, mais de 95% são adenocarcinomas. Para avaliar a agressividade histológica do tumor, é usado o score de Gleason no qual se pontua o padrão histológico dominante e o secundário desde 1 ponto (bem diferenciado) a 5 pontos (mal diferenciado) e as pontuações destes 2 principais padrões são somadas para ser possível a obtenção de um score total de 2-10.

O estadiamento tumoral é feito usando o sistema TNM que avalia o tumor, nódulos linfáticos e metástases (T1 e T2 corresponde a tumor confinado à glândula, T3 e T4 se extensão tumoral; N1 indica nódulos linfáticos regionais positivos e M1 indica metástases à distância) (ESMO, 2015).

1.3. Classificação Molecular

Uma compreensão mais detalhada da evolução da doença será essencial para identificar resistência ao tratamento e aumentar a sobrevida. O desafio é definir com precisão o grau de agressividade de cada tumor, algo que atualmente é feito com a análise do critério histológico de Gleason e outros elementos como o toque retal e PSA. No entanto, o toque retal tem valor preditivo positivo (VPP) baixo e a variabilidade entre examinadores é alta. O PSA não é específico do cancro da próstata.

A classificação molecular permite uma melhor seleção terapêutica, independentemente do estadiotumoral, sendo os recetores androgénios (RA), oncogenes, supressores tumorais e microambiente os principais elementos a considerar na progressão do cancro da próstata (Logothetis et al., 2013).

Vários estudos mostram que a função dos RA é essencial para o processo de progressão tumoral dado a próstata ser um órgão dependente de androgénios. Recentemente, foram sugeridos “mecanismos de escape” celular que levam a sinalização dos RA apesar de níveis de castração provocados por tratamento médico ou cirúrgico (de Bono et al., 2011). A perda de genes supressores tumorais (PTEN, p53, RB) é um ponto crítico na progressão de cancro da próstata (CS Grasso et al., 2012). No entanto, até à data, a perda destes supressores não é preditiva da resposta à terapêutica. A ativação aberrante ou expressão de oncogenes (Scr, MET, Axl e FGFR) é frequente em estadios tardios e vários inibidores da tirosina cinase têm sido usados em ensaios clínicos apresentando eficácia em subgrupos de doentes (Logothetis et al., 2013). Níveis baixos de androgénios podem induzir a expressão de oncogenes, nomeadamente o MET (Verras et al., 2007).

O cancro da próstata avançado é caracterizado pela apresentação de metástases ósseas e existe a hipótese de que o microambiente tumoral no osso possa ter um papel importante na progressão da doença (Logothetis et al., 2013).

A classificação molecular baseia-se na “resposta à terapia” existindo três fases: tumor hormonossensível, tumor dependente de microambiente e tumor com autonomia celular.

1.3.1. Fase hormonossensível

Nesta fase, as células tumorais apresentam dependência de 5 α -di-hidrotestosterona (5 α -DHT, produto da redução da ligação 5 α da testosterona). Apesar de tanto a testosterona como a 5 α -DHT se ligarem aos RA e ativarem as vias de sinalização, a 5 α -DHT tem uma taxa de dissociação menor

e, assim, um maior efeito que a testosterona (Sharifi N, 2012). A inibição de formação de 5α -DHT tanto por diminuição dos níveis de testosterona como por inibidores da 5α -redutase (finasteride e dutasteride) causa uma redução da atividade dos RA, podendo diminuir a taxa de crescimento de tumores de baixo grau mas, aparentemente, sem efeito nas lesões de alto grau. O estudo das vias de sinalização dos androgénios ajuda a perceber qual a fase do tumor e prever a resposta ao tratamento (Logothetis et al., 2013).

1.3.2. Fase tumor dependente de microambiente (transição endócrina-parácrina)

A transição de cancro dependente de sinais endócrinos para responsivo a sinais parácrinos pode indicar uma evolução potencialmente letal. Em doentes com cancro de alto grau, a TPA é mais eficaz que os inibidores da 5α -redutase. No entanto, quer por resposta heterogénea à terapia ou por perda de eficácia ao fim de um período de tempo variável, maioria irá progredir para cancro da próstata resistente à castração. Nesta fase, vários oncogenes são ativados e há perda de genes supressores tumorais. A depleção de androgénios fomenta a ativação de genes responsáveis pela transição epitélio-mesênquima, observando-se expressão de caderinas mesenquimatosas (Zhu ML, 2010). A resistência adquirida à TPA coincide com a progressão metastática óssea, sendo as células tumorais capazes de secretar fator de crescimento de epitélio vascular (VEGF) (Kitagawa et al, 2005), proteína morfogenética óssea (Dai J et al, 2004) ou fator de crescimento de fibroblastos 9 (Li et al, 2008) que influenciam o crescimento das células do estroma e aumentam a angiogénese.

A resistência à castração tem como possível mecanismo subjacente isoformas de RA (RA-Vs) que não apresentam o domínio de ligação ao ligando mas conseguem ativar a cascata de sinalização (Andersen et al., 2010).

O modelo em “progressão espiral” mostra a ação de diferentes mutações no comportamento tumoral, em que cada “volta” da “espiral” corresponde a uma alteração tumoral que pode ou não ser controlada com fármacos. Um exemplo de bloqueio de uma “volta” será a ação da Abiraterona, um inibidor do CYP17 que impede a progressão do tumor por frear a síntese androgénica. Após o desenvolvimento de resistência, a progressão tumoral continua. A sequência “espiral” é heterogénea, sendo essencial a identificação das mutações que despoletam a progressão para poder parar a evolução com tratamento dirigido a alvos moleculares (Logothetis et al., 2013).

1.3.3. Tumor com autonomia celular

Após a "progressão espiral" dependente do microambiente, surge uma fase distinta caracterizada por uma grande massa tumoral na próstata e metástases, sem um aumento proporcional de PSA. As metástases ósseas são predominantemente metástases líticas. Um cancro independente de androgénios e com proliferação rápida exige um tratamento diferente. Em contraste com a fase dependente do microambiente, nesta fase há resposta à quimioterapia, uma indicação de que o tumor não é regulado pelo seu microambiente.

Os mecanismos que levam ao aparecimento desta terceira e última fase são foco de vários estudos mas ainda não há conclusões claras. Um ponto essencial será compreender a forma como o tumor se torna rico em células RA-negativo. A principal característica dessa transição é a perda de RB e a mutação de p53. A perda de genes supressores tumorais conduz à instabilidade cromossômica, resultando em várias mudanças genómicas, incluindo a perda de RA (Logothetis et al., 2013).

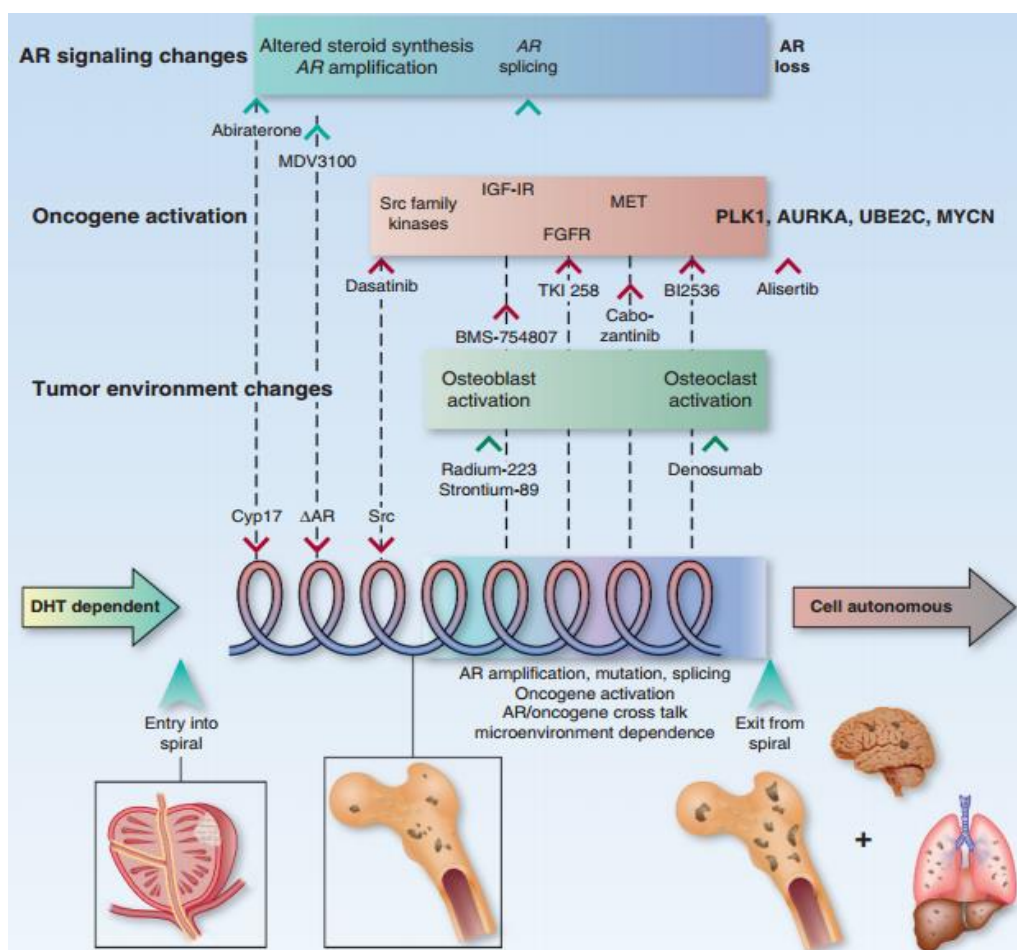


Figura 3 – Modelo “espiral” da progressão do cancro da próstata. Fonte: Logothetis et al, 2013

1.4. Abordagem ao doente

Em homens recentemente diagnosticados, os principais fatores para seleção do tratamento inicial incluem (UpToDate, 2016):

- Extensão anatómica da doença (tumor, nódulos linfáticos, estadió metastático)
- Grau histológico do tumor (score de Gleason)
- Nível PSA sérico
- Outcome estimado com as diferentes opções de tratamento
- Potenciais complicações para cada opção terapêutica
- Estado geral do doente, idade e co-morbilidades assim como a sua preferência individual

Localised disease	
Low risk	Active surveillance Brachytherapy Radical prostatectomy Radical radiotherapy
Intermediate risk	Active surveillance Brachytherapy Radical prostatectomy Radical radiotherapy ± neoadjuvant ADT
High risk	Neoadjuvant ADT + radical radiotherapy + adjuvant ADT Radical prostatectomy + pelvic lymphadenectomy
Locally advanced disease	
	Neoadjuvant ADT + radical radiotherapy + adjuvant ADT Radical prostatectomy + pelvic lymphadenectomy
Metastatic disease	
Hormone-naïve	ADT
Castration-resistant (first line)	Abiraterone Docetaxel Enzalutamide Radium-223 Sipuleucel-T
Second line (post-docetaxel)	Abiraterone Cabazitaxel Enzalutamide Radium-223

Figura 4 – Estratégias terapêuticas adequadas ao estadió.

Fonte: ESMO 2015

Cerca de 20% dos homens diagnosticados com cancro da próstata apresentam doença avançada, quer na forma de cancro localmente avançado quer na forma metastizada. A forma metastizada pode ser sensível à hormonoterapia ou resistente à castração.

O cancro da próstata é hormonodependente, ou seja, depende da estimulação por androgénios como a testosterona. Os androgénios atuam a nível epitelial no sentido de aumentar a proliferação, a diferenciação celular e também a função metabólica e secretora das células.

A supressão hormonal pode ser cirúrgica (orquidectomia bilateral) ou química (fármacos que inibem a produção ou a atuação da testosterona).

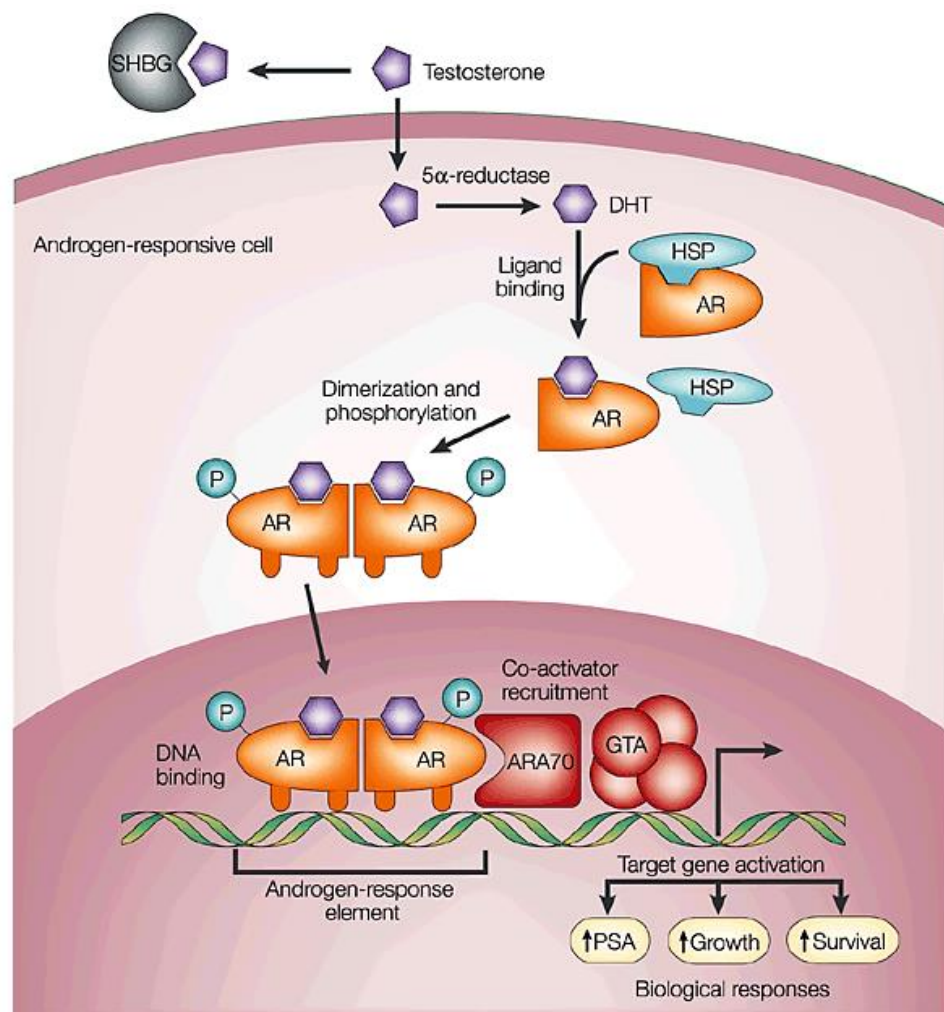


Figura 5 - Atuação da testosterona nas células alvo; A testosterona circula no sangue ligada à albumina e globulina de ligação às hormonas sexuais (SHBG), bem como na forma livre. A testosterona livre entra nas células da próstata e é convertida em dihidrotestosterona (DHT) pela enzima 5alfa-reductase. A ativação de genes alvo leva a respostas biológicas, incluindo o crescimento, a sobrevivência e a produção de PSA. Fonte: Nature Reviews Cancer 1, 34-45. 2001.

2. Tratamento Hormonal do Cancro da Próstata Metastizado

2.1. Considerações Gerais

A maioria dos casos de cancro da próstata são diagnosticados e tratados numa fase precoce e localizada da doença. No entanto, alguns homens apresentam-se com doença avançada e outros desenvolvem doença disseminada mesmo após tratamento definitivo.

O cancro da próstata metastizado apresenta propensão a envolvimento esquelético em detrimento do linfático. Como referido no capítulo anterior, avanços recentes na biologia tumoral mostram que o microambiente tumoral ósseo promove a progressão da doença. As interações entre as células epiteliais do cancro da próstata e as células dos tecidos circundantes (osteoblastos, osteoclastos, células endoteliais, células adiposas e células imunitárias) são essenciais para o crescimento tumoral e para o desenvolvimento de CPRC (Abouharb, 2013).

Nos doentes com cancro da próstata metastizado, a TPA constitui a base de tratamento inicial. Apesar de taxas de resposta iniciais de 80-90%, praticamente todos os homens desenvolvem CPRC (UpToDate, 2015). O conhecimento atual sobre a progressão de tumor em fase hormonossensível para CPRC sugere uma etiologia complexa com heterogeneidade tanto biológica como temporal entre doentes (Abouharb, 2013).

A testosterona representa um fator de crescimento para as células prostáticas pelo que a diminuição dos seus níveis séricos é o tratamento de eleição para o cancro da próstata metastizado. As células de Leydig são responsáveis pela produção de 95% da testosterona nos testículos em resposta à hormona luteinizante (LH) libertada pela hipófise anterior. A restante produção de testosterona está a cargo das glândulas adrenais (Nishiyama T. et al., 2004). A testosterona circula no sangue ligada à albumina e à globulina de ligação às hormonas sexuais (SHBG), bem como na forma livre. A fração que se apresenta ligada à SHBG corresponde a 30-44% do total da testosterona e não está disponível para sinalização androgénica. Apenas 1-2% circula como testosterona livre que consegue entrar nas células da próstata e ligar-se aos RA (Mendel, 1989).

Vários estudos têm demonstrado a associação entre supressão de testosterona e o sucesso no tratamento no cancro da próstata avançado hormonossensível e, mais recentemente, do CPRC (Rove KO et al, 2014). Os níveis pretendidos são baixos (cut-off <50 ng/dL) e têm sido alcançados graças às diversas técnicas de castração tanto cirúrgicas como químicas. No entanto, estão associados efeitos secundários decorrentes dos baixos níveis da testosterona provocados pela TPA

que incluem: diminuição da libido, disfunção erétil, resistência à insulina, diminuição da densidade óssea com maior risco de fraturas ósseas e eventos cardiovasculares, especialmente quanto tratados por longos períodos de tempo com hipoandrogenismo prolongado e profundo (Allan CA et al., 2014). No sentido de diminuir estes efeitos adversos, foi considerada a administração intermitente de TPA mas as recomendações ESMO indicam TPA contínua como primeira linha de tratamento de doença metastática hormonossensível (ESMO, 2015). Estas recomendações baseiam-se num estudo randomizado com mais de 1500 doentes com doença metastática que atingiram um valor PSA <4 ng/ml, tendo sido usadas as duas formas de administração – contínua e intermitente – não tendo os resultados de sobrevivência geral demonstrado que o tratamento intermitente era não inferior ao contínuo (Hussain M et al., 2013).

Há cerca de 30 anos, a ideia de castração química foi reforçada com os agonistas da LHRH (Hormona de libertação de hormona luteinizante) cujo objetivo seria atingir níveis de testosterona sérica comparáveis aos obtidos com a orquidectomia (Rove KO et al, 2014). Com baixos níveis de testosterona, as células cancerígenas estariam privadas de androgénios sendo destruídas por apoptose. A ablação androgénica atrasa a progressão tumoral e aumenta a qualidade de vida do doente. Contudo deverão considerar-se sempre os efeitos secundários do estado de hipoandrogenismo, passíveis de existir com todos os tipos de TPA.

As recomendações da ESMO indicam que TPA associada a docetaxel corresponde à primeira linha no tratamento de cancro metastático hormonossensível em homens com estado geral suficiente para quimioterapia (ESMO, 2015). O docetaxel é um taxano, anti-mitótico, aprovado pela Food and Drug Administration (FDA). O estudo (STAMPEDE), com mais de 2000 doentes, confirmou o benefício de adicionar docetaxel à TPA tanto em sobrevivência geral como em progressão livre de doença (Vale, Claire L, 2016).

2.2. Tipos de tratamento hormonal

A TPA pode ser realizada por castração cirúrgica ou médica:

Castração Cirúrgica por orquidectomia bilateral, total ou subcapsular. Este é um método menos usado desde o aparecimento dos agonistas LHRH. A remoção dos testículos impossibilita a produção testicular de testosterona. O procedimento é simples mas o esvaziamento das bolsas escrotais pode ter um elevado impacto psicológico no homem. Se for feita orquidectomia subcapsular, ou seja, se houver preservação do epidídimo e da túnica albugínea, esta consequência

psicológica é reduzida. A orquidectomia subcapsular bilateral é atualmente preferida em relação à total, estando associada a menos complicações pós-operatórias (Roosen JU et al, 2005).

Castração Médica é o método mais usado e apresenta duas formas de atuação diferentes: uma ao nível da produção de androgénios e outra ao nível das vias de sinalização dos RA.

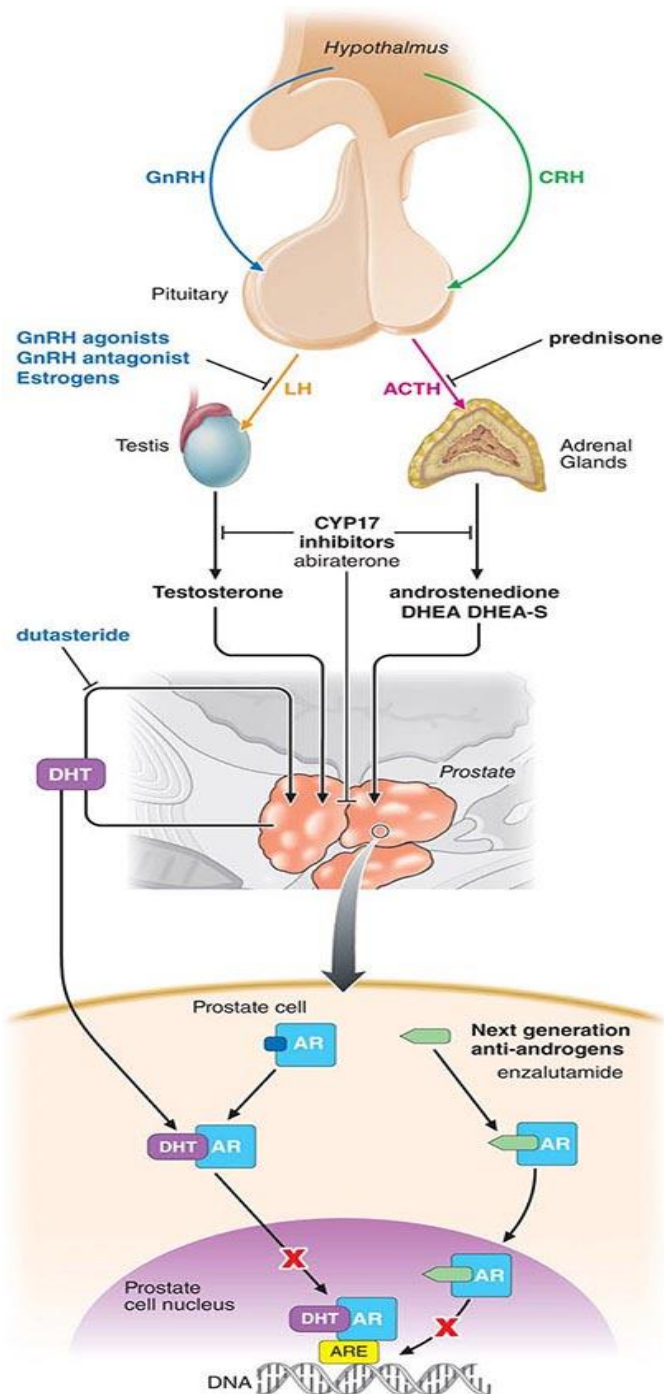


Figura 6 – Locais de ação dos diferentes tratamentos hormonais.

Fonte: Harrison's Principles of Internal Medicine 19th Edition

Os agentes que diminuem os níveis de testosterona incluem agonistas/antagonistas da hormona de libertação de gonadotrofina (GnRH), inibidores CYP17 e estrogénio (UpToDate, 2016).

Os agonistas GnRH (Leuprolida, Goserelina, Triptoleptina e Hitrelina) produzem uma elevação inicial do nível de hormona luteinizante e hormona folículo-estimulante, seguida de um fenómeno de downregulation (diminuição do número de recetores disponíveis) na hipófise o que condiciona uma castração química. A elevação inicial de testosterona pode estar associada a um aumento dos sintomas pelo que uma contraindicação relativa ao uso destes agentes será a existência de sintomas obstrutivos, dor relacionada com a neoplasia ou comprometimento da medula espinal. Os antagonistas GnRH (Degarelix) permitem atingir níveis de castração em 48h, sem a elevação inicial de testosterona evitando uma exacerbação sintomática. Os estrogénios raramente são usados dado o risco de complicações cardiovasculares como retenção de fluidos, flebite e eventos embólicos.

Os agonistas/antagonistas GnRH evitam a produção testicular de androgénios mas outros tecidos no corpo conseguem manter uma produção residual que estimula o crescimento tumoral. Os inibidores CYP17 (Abiraterona) bloqueiam seletiva e irreversivelmente o citocromo P50 c17, inibindo a produção de androgénios quer testicular, quer adrenal e tumoral. A biossíntese extragonadal de androgénios também contribui para a progressão de CPRC pelo que, no estudo COU-AA-301, a Abiraterona (1000mg) juntamente com 2 doses diárias de prednisona (5mg) contribuía para o aumento do tempo de sobrevivência dos doentes com CPRC metastizado após quimioterapia (docetaxel). Os principais efeitos adversos da Abiraterona estão associados ao aumento do nível de mineralocorticoides incluindo hipocaliémia e hipertensão (Bono et al, 2011).

A terapêutica antiandrogénica é composta por agentes que impedem a ação da testosterona nos recetores androgénicos, evitando a estimulação das células prostáticas. Esta terapêutica pode ser feita com agentes esteroides (Acetato de ciproterona) e não esteroides (Flutamida, Bicalutamina e Nilutamida). A monoterapia antiandrogénica com não esteroides é menos eficaz e apresenta maior risco de descontinuação do tratamento por efeitos adversos como ginecomastia e astenia que surgem por efeitos gonadotrópicos do fármaco. O bloqueio dos receptores condiciona elevação dos níveis de testosterona e esta é frequentemente acompanhada por elevação proporcional do nível de 17 β -estradiol por aromatização de androgénios em tecidos extragonadais. Os estrogénios induzem a proliferação benigna do tecido glandular mamário masculino o que leva a ginecomastia e dor mamária (Ricci et al, 2014). Uma nova geração de antiandrogénios foi recentemente

introduzida na prática clínica: Enzalutamida, um inibidor da sinalização dos RA, eficaz a prolongar a sobrevivência.

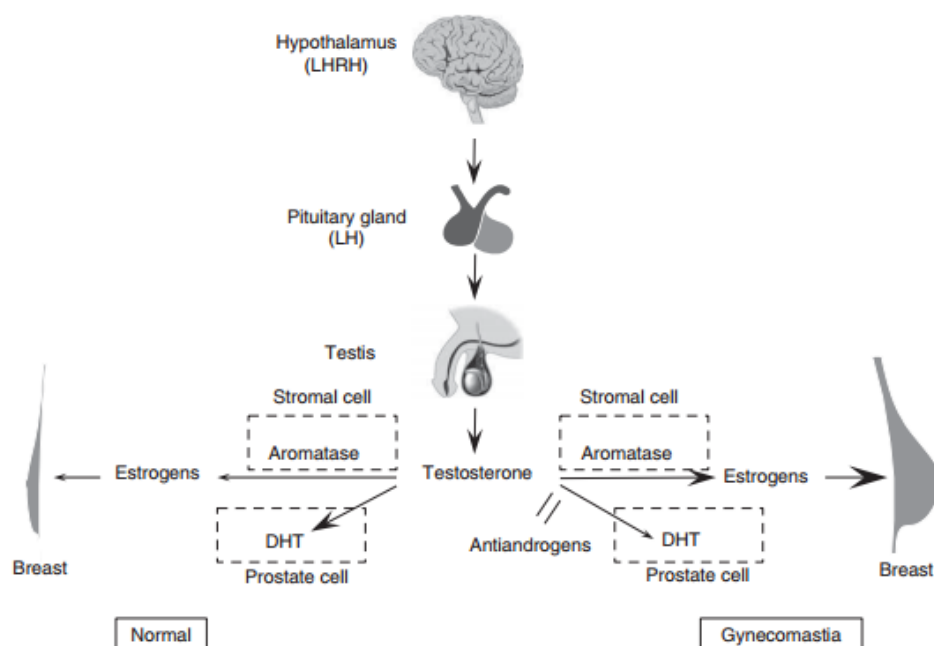


Figura 7 – Etiopatogenia da ginecomastia induzida por monoterapia antiandrogénica no cancro da próstata.

Pode ser feito bloqueio de androgénios combinado, ou seja, uma terapêutica combinada de agonistas/antagonistas GnRH com antiandrogénicos durante 2-4 semanas o que evita os sintomas causados pelo início da terapia com agonistas GnRH.

2.3. Terapias para cancro da próstata resistente à castração hormonal

A terapêutica hormonal, embora não curativa, pode levar a remissão de longa duração. Nos últimos anos, surgiram tratamentos que oferecem nova esperança aos doentes que apresentam recorrência.

A elevação do valor de PSA indica progressão podendo o doente apresentar-se assintomático ou já com evidência de lesões metastáticas ósseas ou viscerais. Em média, o cancro da próstata recorre após 12-14 meses de resposta a TPA e evolui gradualmente para CPRC (Beltran et al, 2011).

Como referido no capítulo “Classificação Molecular”, numa fase inicial, o cancro da próstata é dependente dos níveis de androgénios, responde à TPA. Na sua fase intermédia, há independência dos níveis de androgénios mas dependência da ativação dos RA em que as células prostáticas

desenvolvem formas de ativação androgénica por via parácrina e por mecanismos de sinalização alternativos, existindo então ativação de RA mesmo com níveis de castração. As mutações dos RA estão associadas a ganho de função e podem ocorrer em vários domínios sendo a maioria na zona de ligação ao ligando, permitindo que os RA sejam sensíveis a níveis diminutos de androgénios, precursores fracos de androgénios, progesterona, estradiol, cortisol e antiandrogénios e tenham uma ligação mais estável a estes ligandos. A região AF-1 no domínio aminoterminal dos RA permite que, mesmo na ausência de conexão ao ligando, haja função de transcrição constitutiva. Além destes mecanismos, também coativadores (p300, FHL2, TIF2, SRC1, TIP60 e BAG-1L) têm um papel importante no CPRC dada a sua capacidade para permitir o crescimento tumoral num ambiente de ablação hormonal (Basu S, Tindall DJ, 2010).

Após várias mutações, o cancro da próstata torna-se autónomo, independente de níveis androgénicos ou da ativação de RA.

Em cada fase da doença, existem diferentes tratamentos que deverão ser adequados a diversos critérios nomeadamente o estado geral do doente, parâmetros clínicos, níveis de androgénios e marcadores moleculares (Fujimoto N., 2016).

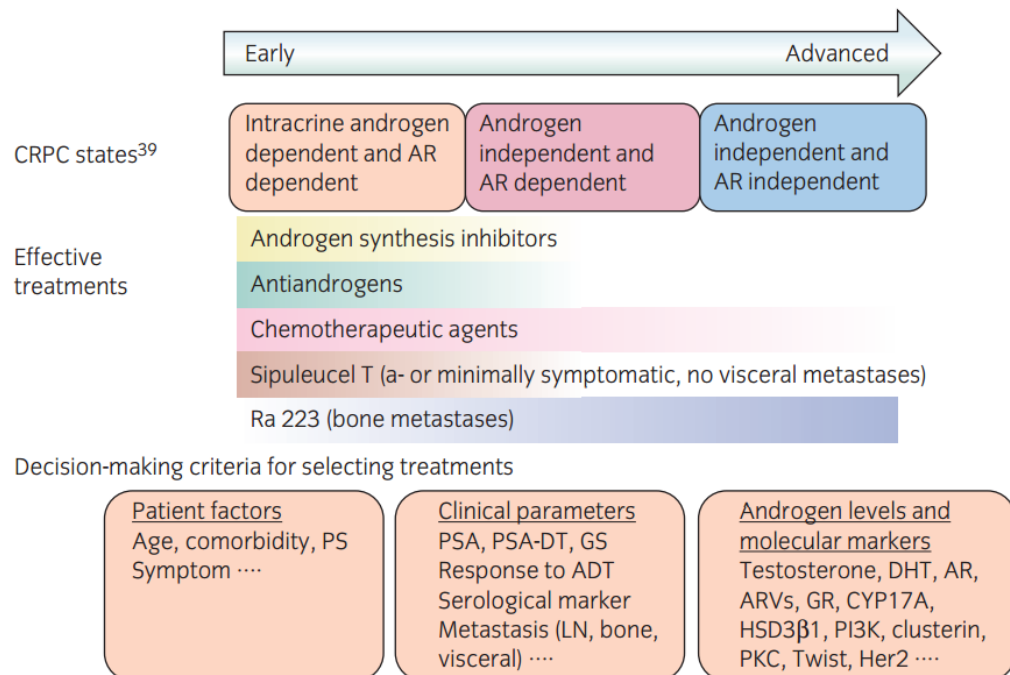


Figura 8 - Tratamentos potenciais de acordo com a progressão de CPRC e critérios de seleção para tratamentos. Fonte: Fujimoto N., 2016.

O tratamento de um doente com CPRC pode incluir fármacos de diferentes grupos consoante a forma de atuação:

- Hormonoterapia: RA como alvo terapêutico: Abiraterona/Prednisona e Enzalutamida
- Quimioterapia citotóxica: Mitoxantrona/Prednisona; Docetaxel/Prednisona e Cabazitaxel.
- Imunoterapia: Sipuleucel-T
- Terapia de ação óssea: Bifosfonatos, Denosumab e Rádio-223

2.3.1. Hormonoterapia

A sinalização através do recetor de androgénios permanece crucial para tumores da próstata que progridem apesar da TPA. Após a castração médica ou cirúrgica, locais extragonadais como as suprarrenais mantêm a produção persistente de baixos níveis de androgénios. Alguns tumores adquirem a capacidade de converter os esteroides adrenais em androgénios, contribuindo desta forma para a manutenção de níveis suficientes à ativação do RA. A inibição da produção persistente de androgénios e da sinalização mediada pelos RA constituem estratégias terapêuticas de relevo na abordagem do CPRC metastático (Molina, 2011).

O acetato de abiraterona é um pró-fármaco da abiraterona, inibidor seletivo da biossíntese androgénica que bloqueia de forma potente o CYP17 e, desta forma, inibe a conversão do colesterol em testosterona e DHT. A eficácia da abiraterona foi amplamente demonstrada no estudo COU-AA-301, cuja amostra consistia numa população de 1195 indivíduos previamente tratados com docetaxel e que foram selecionados aleatoriamente em dois grupos - acetato de abiraterona e prednisona ou placebo e prednisona. No grupo que recebeu abiraterona verificou-se um benefício na sobrevida global de 14,8 meses vs 10,9 meses, o que provou a sua eficácia na abordagem do doente pós docetaxel. Os eventos adversos relacionados com mineralocorticoides incluem retenção de fluídos, hipertensão e hipocaliémia foram mais reportados no grupo de tratamento (de Bono et al., 2011).

Quanto à enzalutamida, previamente conhecida como MDV3100, é um novo antagonista de RA, que demonstrou, em estudos pré-clínicos, ser capaz de bloquear a ligação da testosterona ao recetor de androgénios, impedir o movimento deste recetor para o núcleo das células prostáticas neoplásicas e inibir a sua ligação ao ADN.

2.3.2. Quimioterapia

O tratamento quimioterápico de doentes com CPRC é geralmente iniciado quando se evidenciam sintomas de doença metastática. A associação de corticosteroides a estes agentes contribui para uma diminuição da produção adrenal de androgénios e favorece as respostas clínicas e bioquímicas (ESMO, 2015). Em 1996, a mitoxantrona, um inibidor da topoisomerase tipo II, foi o primeiro agente quimioterápico a mostrar benefício paliativo em combinação com corticóides, comparada com mitoxantrona isolada (29% versus 12%; $p=0.01$) (Tannock et al, 1996). Em 2004, o docetaxel apresentou vantagem na sobrevida geral média (SGM). Este fármaco pertence aos taxanos, agentes que se ligam à tubulina dos microtúbulos e a estabilizam, induzindo paragem do ciclo celular e inibindo a proliferação celular. No estudo de fase III TAX327, 1006 doentes com CPRC metastático receberam prednisona oral 5 mg duas vezes por dia, e um de três esquemas: docetaxel (75 mg/ administração endovenosa a cada três semanas; ou 30 mg/administração por semana) ou mitoxantrona (12 mg/administração em cada três semanas). Os resultados mostraram um efeito benéfico da administração de docetaxel a cada três semanas em relação ao grupo que recebeu mitoxantrona, relativamente à SGM (18.9 versus 16.5 meses; $p=0.009$), à taxa de redução do PSA (TRP), definida como uma redução igual ou superior a 50% no valor sérico de PSA (45% versus 32%; $p<0.001$), e ao controlo da dor (35% versus 22%; $p=0.01$) (Tannock et al, 2004). Os efeitos secundários do docetaxel incluem mielosupressão, fadiga, alopecia, neuropatia e edema periférico (ESMO, 2015). Para os doentes com CPRC metastático, o docetaxel é o tratamento padrão de primeira linha. Apesar do benefício na sobrevida já demonstrado, a progressão da doença é inevitável e requer medidas adicionais. Estudos europeus sugerem que até 80% dos doentes com doença resistente ao docetaxel recebem quimioterapia de 2ª linha (Colloca et al. 2012).

O cabazitaxel é um taxano semissintético desenvolvido para ultrapassar a resistência ao docetaxel. Estudos pré-clínicos mostraram que este agente tem uma atividade antitumoral igual ou superior ao docetaxel, inclusivamente em células resistentes ao último (Bissery MC, 2001). No estudo TROPIC, que comparou o cabazitaxel à mitoxantrona em doentes com CPRC em progressão após tratamento com docetaxel, o cabazitaxel foi associado a uma redução de 30% no risco de morte, prolongando a sobrevida de 12,7 para 15,1 meses (de Bono et al, 2010). Até à data, o cabazitaxel é o único agente citotóxico associado a vantagem significativa na sobrevida no tratamento de doentes com CPRC metastático que progrediram após terapêutica com docetaxel. Existem diversos estudos a decorrer com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do cabazitaxel como agente quimioterápico de 1ª linha (FIRSTANA, 2011).

2.3.3. Imunoterapia

O sipuleucel-T é uma vacina celular autóloga que estimula uma resposta imune contra o CPRC. A vacina é criada através da recolha de células mononucleares autólogas do sangue periférico, apresentadas ex vivo a antígenos recombinantes do tumor da próstata e posteriormente reintroduzidas no doente. No entanto, ainda não está aprovada na Europa. O estudo Sipuleucel-T vs placebo (3 atos de leucoferese) foi realizado com 512 doentes tendo resultado numa maior SGM com sipuleucel-T. O elevado custo económico e a complexidade clínica associados ao uso desta vacina parecem limitar a sua utilização (ESMO, 2015).

2.3.4. Terapia de ação óssea

A metastização óssea ocorre nos homens com neoplasia da próstata avançada, sendo causa de dor significativa. A osteoporose relacionada com o tratamento (a privação androgénica é fator de risco amplamente reconhecido para osteoporose) está também associada ao aumento do risco de fraturas e compressão medular.

A utilização de bifosfonatos demonstrou benefício na melhoria da densidade óssea em homens submetidos a TPA, sendo o ácido zoledrónico o tratamento standard das complicações ósseas relacionadas com o carcinoma da próstata. O ligante do recetor ativador do fator nuclear k-B (RANKL) é um mediador chave na formação, ativação, função e vida dos osteoclastos. O denosumab é um anticorpo monoclonal de alta afinidade pelo RANKL e a sua ligação inibe o recetor ativador e impede a formação e ação dos osteoclastos (Morgans et al, 2011).

O rádio-223 é um radiofármaco emissor de radiação α que se liga a estroma ósseo recém-formado, especialmente no microambiente de metástases osteoblásticas. A radiação de alta energia provoca quebras no DNA, com um efeito citotóxico potente e altamente direcionado. Este agente foi alvo de um estudo de comparação a placebo, com 921 homens com CPRC sintomática, predominantemente de origem óssea, sendo os resultados favoráveis, com melhoria da SGM (14.9 meses vs. 11.3 meses; $p<0.001$) (Parker et al, 2013).

CONCLUSÕES

O cancro da próstata é uma entidade clínica e biológica heterogénea. Esta patologia apresenta uma prevalência elevada na população masculina e geralmente manifesta-se como uma doença localizada e indolente. Contudo, alguns doentes desenvolvem progressão bioquímica ou metastização.

A TPA tem um papel evidente no tratamento do cancro da próstata avançado. O atingimento e manutenção de níveis baixos de testosterona permite o controlo da doença ao limitar o estímulo androgénico e a ativação dos RA, essenciais para a progressão tumoral. Mesmo no CPRC, a sua utilização continua a ser recomendada indefinidamente e é essencial em associação com outras estratégias terapêuticas que combatem os diferentes mecanismos de resistência conhecidos.

O cancro da próstata é uma patologia muito estudada mas permanece a necessidade de aprofundar os conhecimentos relativos à progressão tumoral, aos alvos moleculares envolvidos e ao padrão de disseminação. Os ensaios clínicos frequentemente comparam superioridade ou não-inferioridade de uma terapêutica relativamente a outra. No entanto, é fundamental estudar a sequência ideal de agentes terapêuticos e estabelecer quais as combinações de fármacos que proporcionam maior sobrevida e melhor qualidade de vida.

O prognóstico é alterado pela resposta ao tratamento pelo que o estabelecimento de critérios de seleção capazes de orientar o tratamento mais adequado para um determinado doente é um desafio importante. Há, portanto, necessidade de definir biomarcadores diagnósticos que ordenem os doentes por populações que poderão beneficiar de um tratamento específico, bem como marcadores de prognóstico que avaliem a sua eficácia.

Muitos ensaios clínicos estão em curso com o objetivo de aprofundar o conhecimento acerca da biologia tumoral e com o intuito simultâneo de desenvolver novas opções terapêuticas. A seleção do agente correto na sequência temporal correta é um desafio pelo que vários artigos científicos reportam esta necessidade existindo novos estudos focados na definição do ritmo de tratamento. Os dados adicionais da clínica e da biologia tumoral irão possibilitar melhores resultados.

A presente dissertação cumpriu o seu objetivo de revisão bibliográfica e permitiu concluir que o cancro da próstata dispõe de várias alternativas terapêuticas e que, mesmo nas fases mais avançadas da doença, é possível garantir ao doente melhor qualidade de vida e esperança.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abourharb S, Corn PG. Optimal therapy sequencing in metastatic castration- resistant prostate cancer. *Curr Oncol Rep*. 2013. 15:217-223.
- American Cancer Society (ACS). Cancer facts & figures 2013. Atlanta, GA: ACS. Disponível em <http://www.cancer.org/research/cancerfactsstatistics/cancerfactsfigures2013/index>
- American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2016. Atlanta, Ga: ACS; Disponível em <http://www.cancer.org/research/cancerfactsstatistics/cancerfactsfigures2016/index>
- Allan CA, Collins VR, Frydenberg M, McLachlan RI, Matthiesson KL. Androgen deprivation therapy complications. *Endocr Relat Cancer*. 2014 Aug;21(4):T119-29.
- Altekruse SF, Kosary C, Krapcho M, et al. SEER cancer statistics review 1975-2007. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2010.
- Andersen RJ et al. Regression of castrate-recurrent prostate cancer by a small-molecule inhibitor of the amino-terminus domain of the androgen receptor. *Cancer Cell*. 2010; 17(6):535-46.
- Basu S, Tindall DJ. Androgen action in prostate cancer. *Horm Cancer*. 2010; 1(5):223-8.
- Beltran et al. New therapies for castration-resistant prostate cancer: efficacy and safety. *Eur Urol*. 2011; 60(2):279-90.
- Bissery MC. Preclinical evaluation of new taxoids. *Curr Pharm Des*. 2001; 7:1251-7.
- Colloca et al. Second line chemotherapy in metastatic docetaxel-resistant prostate cancer: a review. *Med Oncol*. 2012; 29:776–785.
- CS, Grasso et al. The mutational landscape of lethal castration-resistant prostate cancer. *Nature*. 2012; 487(7406):239-43. doi: 10.1038/nature11125.
- Dai J et al. Vascular endothelial growth factor contributes to the prostate cancer-induced osteoblast differentiation mediated by bone morphogenetic protein. *Cancer Res* 2004; 64:994–9.
- de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisolone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010; 376:1147-54.

de Bono, JS et al. Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med 2011; 364;21.

ESMO Guidelines Committee. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015 26 (suppl 5): v69-v77. Disponível em: ESMO Updated Clinical Practice Guidelines

FIRSTANA. Cabazitaxel versus docetaxel both with prednisone in patients with metastatic castration resistant prostate cancer. Study NCT01308567. NIH Clinical Trials Database. Início: Maio 2011. Data estimada de fim: Set 2016.

Fujimoto N. Novel agents for castration-resistant prostate cancer: Early experience and beyond. Int J Urol. 2016; 23, 114-121.

Heidenreich A, et al. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. European urology. 2013; 65(1):124-37.

Hoffman RM, Stone SN, Espey D, Potosky AL. Differences between men with screening-detected versus clinically diagnosed prostate cancers in the USA. BMC Cancer 2005;5:27-27

Huggins C, Hodges CV. Studies on prostate cancer, I: the effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatase in metastatic carcinoma of the prostate. Cancer Res 1941; 1:293-7.

Hussain M et al. Intermittent (IAD) versus continuous androgen deprivation (CAD) in hormone sensitive metastatic prostate cancer (HSM1PC) patients (pts): results of S9346 (INT-0162), an international phase III trial. N Engl J Med 2013; 368: 1314–1325.).

Instituto Nacional de Estatística. Revista de Estudos Demográficos. Edição 2013. Disponível em: https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_publicacoes&PUBLICACOESpub_boui=123675777&PUBLICACOESmodo=2

Jahn et al. The high prevalence of undiagnosed prostate cancer at autopsy: implications for epidemiology and treatment of prostate cancer in the Prostate-specific Antigen-era. Int. J. Cancer; 2014.

Kitagawa Y et al. Vascular endothelial growth factor contributes to prostate cancer-mediated osteoblastic activity. Cancer Res 2005; 65:10921–9.

Li ZG et al. Androgen receptor-negative human prostate cancer cells induce osteogenesis in mice through FGF9-mediated mechanisms . J Clin Invest 2008; 118:2697 – 710

Lilja et al. Prediction of Significant Prostate Cancer Diagnosed 20 to 30 Years Later With a Single Measure of Prostate-Specific Antigen at or Before Age 50. Cancer 2011. DOI: 10.1002/cncr.25568

Logothetis et al. M Molecular Classification of Prostate Cancer Progression: Foundation for Marker driven-Treatment of Prostate Cancer. Cancer Discov. 2013; 3(8): 849–861.

Mendel CM. The free hormone hypothesis: a physiologically based mathematical model. Endocr Rev. 1989; 10:232–274.

Molina A, Belldgrun A. Novel therapeutic strategies for castration resistant prostate cancer: inhibition of persistent androgen production and androgen receptor mediated signaling. J Urol. 2011;185:787-94.

Morgans AK, Smith MR. RANKL - targeted therapies: the next frontier in the treatment of male osteoporosis. J Osteoporos 2011; 2011:941310.

Nishiyama T, Hashimoto Y, Takahashi K. The influence of androgen deprivation therapy on dihydrotestosterone levels in the prostatic tissue of patients with prostate cancer. Clin Cancer Res. 2004; 10:7121–7126.

Parker C, Nilsson S, Heinrich D et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2013; 369: 213–223.

Ricci, F. et al. Safety of antiandrogen therapy for treating prostate cancer. Expert Opin Drug Saf. 2014; 13(11):1483-99.

Roosen JU et al. Subcapsular versus total orchiectomy in the treatment of advanced prostate cancer: a randomized trial. Scand J Urol Nephrol. 2005; 39(6):464-7

Rove KO, Crawford ED, Perachino M, Morote J, Klotz L, Lange PH, et al. Maximal testosterone suppression in prostate cancer--free vs total testosterone. Urology. 2014; 83(6):1217-22.)

Schröder, F. et al. Prostate-Cancer Mortality at 11 Years of Follow-up. N Engl J Med 2012; 366:981-90.

Schröder, F. et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. Lancet. 2014; disponível online em [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60525-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60525-0).

Seidman H, Mushinski MH, Gelb SK, Silverberg E. Probabilities of eventually developing or dying of cancer -- United States, 1985. *Cancer J Clin* 1985;35:36-56

Sharifi N. The 5 α -androstanedione pathway to dihydrotestosterone in castration-resistant prostate cancer. *J Investig Med*. 2012; 60(2):504-7.

Tannock IF, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol*. 1996;14:1756-64.

Tannock IF, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004; 351:1502-12.

UpToDate. Dawson, Nancy H. Secondary endocrine therapies for castration resistant prostate cancer. UpToDate. Consultado a 07/03/2016. Última revisão a 04/03/2015

UpToDate. Dawson, Nancy H. Overview of the treatment of disseminated prostate cancer. UpToDate. Consultado a 03/03/2016. Última revisão 23/02/2016.

Vale, Claire L. et al., for the STOpCaP Steering Group. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. *Lancet Oncol* 2016; 17: 243–56.

Verras et al. The androgen receptor negatively regulates the expression of c-Met: implications for a novel mechanism of prostate cancer progression. *Cancer Res*. 2007; 67(3):967-75.

Zhu ML, Kyprianou N. Role of androgens and the androgen receptor in epithelial-mesenchymal transition and invasion of prostate cancer cells. *FASEB J*. 2010; 24(3):769-77.